Med 118

Aus der Universitätsfrauenklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. G. Schubert

Strahleninduzierte Vitalitätsminderung von Ehrlich-Ascites-Tumorzellen in Abhängigkeit von der Sauerstoffspannung

Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

vorgelegt von
Peter Kwadzo Ansah
aus Teteman/Ghana

Hamburg 1962

Aus der Universitätsfrauenklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. G. Schubert

Strahleninduzierte Vitalitätsminderung von Ehrlich-Ascites-Tumorzellen in Abhängigkeit von der Sauerstoffspannung

Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

vorgelegt von
Peter Kwadzo Ansah
aus Teteman/Ghana

Hamburg 1962

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
am: 28. März 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan: Professor Dr. G. Matoltzy
Referent: Prof. Dr. W. Dittrich
Korreferent: Prof. Dr. G. Schubert

Inhaltsverzeichnis.

		Seite
A.	Einleitung	2
B.	Material und Methodik	4
	1.) Tierauslese	4
	2.) Tierunterbringung	4
	3.) Gewinnung des Tumorascites	4
	4.) Sauerstoffspannung während und nach der Bestrahlung	5
	5.) Röntgenbestrahlung	6
	6.) Zellzählung und Zellvolumenbestimmung	7
	7.) Impfen der Versuchstiere	8
	8.) Tierüberwachung	8
C.	Ergebnisse	9
D.	Diskussion	24
E.	Zusammenfassung	27
F.	Literaturnachweis	29
G.	Lebenslauf	33

BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A. E i n l e i t u n g .

Schon kurz nach Entdeckung der Röntgenstrahlen durch C.W. Röntgen im Jahre 1895 stellte man biologische Wirkungen dieser Strahlung auf den menschlichen Organismus fest und die Anwendung der Röntgenstrahlen in der Therapie bösartiger Geschwulste nahm bald einen ungeahnten Aufschwung.

Die Heilungserfolge einer reinen Strahlenbehandlung sind bei vielen Geschwulstlokalisationen denen der operativen Behandlung zumindest gleichwertig, oft sogar eindeutig überlegen. Dies gilt insbesondere für die weiter fortgeschrittenen Stadien des häufigsten Karzinoms der weiblichen Genitalorgane, nämlich für das carcinoma colli uteri. Trotz der hohen Heilungsziffern etwa bei Collumkarzinom oder beim Mammakarzinom ist es in vielen Fällen heute immer noch unmöglich im Einzelfall einen Heilerfolg mit Sicherheit zu garantieren. Dies gilt auch für die Strahlenbehandlung und es hat daher nicht an Versuchen gefehlt, die Erfolgsaussichten der Radiotherapie durch eine Kombination mit anderen Methoden weiter zu verbessern.

Erwähnt wurde bereits die operative Behandlung. Neben dieser hat in den letzten Jahren die Chemotherapie mit cytostatischen Stoffen und Hormonen in zunehmendem Umfang als unterstützende Massnahme Bedeutung erlangt. Als Methode zur Steigerung der Strahlenwirkung sowohl konventioneller Röntgenstrahlen als auch der energiereichen Strahlung die in der Supervolttherapie Anwendung finden mit dem Ziel einer Verbesserung ihrer Elektivität ist vor allem von englischen Autoren die Kombination der Strahlenbehandlung mit einer Sauerstoffbeatmung des Patienten unter erhöhtem Druck versucht worden.

In Zusammenhang hiermit ergab sich die Frage, wie weit die Strahlenwirkung von der Sauerstoffspannung abhängt, die nicht nur während der Bestrahlung selbst, sondern nach Ab-

schluss der Bestrahlung im Gewebe herrscht. Während nämlich in zahlreichen biologischen Untersuchungen, unter anderem auch mit Krebsgewebe, sichergestellt werden konnte, dass die Strahlenwirkung von Röntgenstrahlen in hohem Maße von der Sauerstoffspannung abhängt, die im Gewebe während der Bestrahlung selbst vorhanden ist, liess sich ein Einfluss der Sauerstoff-Nachbehandlung auf dem Strahlen-Effekt bisher nur in einigen wenigen Fällen sichern. So konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit von Chromosomenaberrationen in Zellen des Ehrlich'schen Ascites-Tumors ansteigt, wenn das bei tiefer Temperatur bestrahlte Material vor der Transplantation in Sauerstoff-Atmosphäre wieder erwärmt wird (Dittrich, Brockmann (7)). Die anaerobe Glykolyse wird durch Nachbehandlung bestrahlter Tumorzellen mit Sauerstoff jedoch nicht weiter abgeschwächt, sondern im Gegenteil reaktiviert (Dittrich, Maas (7)). Während im ersten Fall relativ kleine Dosen von 200r zur Anwendung kamen, liegen die zur Auslösung des erwähnten strahlenbiologischen Effektes erforderlichen Dosen bei 20.000 bis 30.000r.

Es war nun von Interesse, in einem anderen Dosisbereich am gleichen Objekt, nämlich am Ehrlich'schen Ascites-Tumor der Maus und an einer anderen Testreaktion zu prüfen, welchen Einfluss die Sauerstoff-Spannung während und nach der Bestrahlung auf die Strahlenwirkung hat. Den vorliegenden Untersuchungen liegt die Fragestellung zu Grunde. Dabei wurde als Testreaktion die Lebenserwartung von Versuchsmäusen benutzt, die mit Tumorzellen intraperitoneal beimpft worden waren, welche man zuvor unter verschiedenen Bedingungen mit einer Dosis von 1.000r röntgenbestrahlt hatte.

B. Material und Methodik.

1. Tierauslese.

Verwandt wurden nur gesunde, kräftige, männliche Mäuse des reinen Inzuchtstammes Balb C. Die Tiere waren mindestens 8 bis höchstens 17 Wochen alt und 20 bis 30 g schwer.

2. Tierunterbringung.

Die Tiere wurden in Glaszylindern mit Drahtdeckeln gehalten, an denen Flaschen aus Glas für das Trinkwasser und Drahtkörbchen mit Standardfutter (Altromin v.d. Firma Altrogge) hingen. Der Boden der Gefässe war mit Streu bedeckt. Die Anzahl der Tiere je Gefäss war in allen Versuchsgruppen die gleiche. Die für die Dauer des Versuches bei Temperaturen zwischen 23 und 24 Grad Celsius gehaltenen Versuchstiere standen mindestens 8 Tage vor jedem Versuch unter den gleichen Temperaturbedingungen.

3. Gewinnung des Tumorascites.

Zur Gewinnung des Tumorascites diente als Ausgangsmaterial ein unbestrahlter solider Tumor im Oberschenkel einer Maus. Das Material dieses Tumors wurde mit physiologischer Kochsalzlösung verrieben und einigen Mäusen intraperitoneal injiziert. Sobald die Mäuse nach etwa 6 bis 10 Tagen eine genügende Ascitesmenge entwickelt hatten, wurden sie durch Genickbruch getätet. Mit einem Skalpell wurden die Haare über dem Bauch entfernt, ohne die Haut zu verletzen. Hierauf wurden die Mäuse für einige Minuten in 70%igen Alkohol getaucht. Das weitere Arbeiten erfolgte steril um sekundäre Infektionen zu vermeiden. Die Mäuse wurden auf sterile Korkplatten gespannt, die Haut in der Bauchmitte durch-Längsschnitt mit einer sterilen Schere und Pinzette durch - trennt und nach beiden Seiten mit der Pinzette vom Perito -

neum stumpf abpräpariert. Mit der Schere wurde ein Zugang zum Ascites geschaffen, der mit einer sterilen Spritze und Kanüle aufgesaugt und in ein steriles Glasgefäss, das in Eiswasser stand, gefüllt wurde. Der Ascites wurde in dieser Weise bis zum Ende der Verimpfung bei + 2° Celsius gehalten. Er wurde zur Verhinderung einer Gerinnung mit einem Heparinpräparat (Vetren) versetzt.

4. Sauerstoffspannung während und nach der Bestrahlung.
Jeder Versuch wurde mit einem Gemisch von mindestens 3 Asciten in 4 Versuchsgruppen durchgeführt, auf die stets die gesamte Ascitesmenge in vier gleiche Teile aufgeteilt wurde.

Versuchsgruppe A: Die als "A" bezeichnete Versuchsgruppe stellt die Kontrolle dar. In dieser wurde der Ascites nicht bestrahlt und befand sich bis zur Verimpfung in Luft.

Versuchsgruppe B: In dieser Versuchsgruppe wurde der Ascites mit reinem Stickstoff bei 1 at. unmittelbar vor und nach der Bestrahlung jeweils 10 Minuten lang in der folgenden, noch näher beschriebenen Weise behandelt.

Versuchsgruppe C: In dieser Versuchsgruppe wurde der Ascites mit reinem Sauerstoff unter den gleichen Bedingungen wie bei "B" behandelt.

Versuchsgruppe D: In diesem Fall wurde der Tumorascites unmittelbar vor der Bestrahlung mit reinem Stickstoff 10 Minuten bei 1 at. behandelt und unmittelbar nach der Bestrahlung mit reinem Sauerstoff bei 1 at. 10 Minuten in der folgenden, noch näher beschriebenen Weise behandelt.

Behandelt und nachbehandelt wurde der Tumroascites mit Sauerstoff, bezw. Stickstoff in vitro, und zwar in Kunststoffschalen aus gewebsäquivalentem Material. Die Schalen wurden vor Gebrauch gründlich mit Wasser, dann mit 70%igem Alkohol desinfiziert und anschliessend gründlich mit steriler Ringerlösung gespült. In diesen kleinen, runden Schalen mit einem Durchmesser von 6 cm befanden sich jeweils 3 bis 4 ml. Tumorascites. Der Boden der kleinen, runden Schalen war gut bedeckt. Die kleinen Schalen hatten Schraubdeckel mit Bohrung. Die Bohrung wurde mit einem Gummistopfen verschlossen durch den ein L-förmiges Glasröhrchen in das Innere führte. Dieses Röhrchen wurde so angebracht, daß der kürzere Schenkel des L dicht über der Oberfläche des Tumorascites endete und etwas schräg von oben her gegen sie gerichtet war. Der oben aus dem Stopfen herausstehende, längere Schenkel des L wurde mit dem Sauerstoff bezw. Stickstoff zuführenden Gummischlauch durch einen Gummischlauch von kleinerem Durchmesser mit einer Olive gekoppelt.

War das Sauerstoff- bezw. Stickstoffgebläse in Betrieb, dann hielt der Sauerstoff- bezw. Stickstoffstrahl den mit Eiswasser gekühlten Tumorascites in dauernder Rotation, so dass eine innige Berührung des Ascites mit dem Sauerstoff bezw. Stickstoff gewährleistet war. Durch den Hahn der Sauerstoff- bezw. Stickstoffbombe wurde für eine gleichmässige und konstante Gasströmung in den Versuchsgruppen B, C und D gesorgt. Die gleichmässige Gasströmung gab sich durch gleichmässige Bewegung des Tumorascites in den Schalen zu erkennen.

5. Röntgenbestrahlung.

Die Schalen in denen der Ascites bestrahlt wurde, standen wie bei der "Behandlung", in mit Eiswasser gefüllten, grösseren Schalen von 10 cm Durchmesser, die sich auf das Röntgengerät aufsetzen liessen.

Die Bestrahlung des Ascites wurde einzeitig mit einer Dosisleistung von 1132/min. in vitro, und zwar in denselben Schalen (Seite 6) bei +2°C. durchgeführt, in denen er mit reinem Stickstoff (Versuchsgruppe B), oder mit reinem Sauerstoff (Versuchsgruppe C) jeweils bei 1 at. behandelt wurde. Die Bestrahlungszeit betrug 53 Sekunden und die Bestrahlungsdosis demnach 1000r (200 KV, 20 mA, 0,5mm Cu-Filter). Bei der Versuchsgruppe D wurde der Ascites bei +2°C.unmittelbar nach der Bestrahlung während 10 Minuten in reinem Sauerstoff nachbehandelt. Ausgeführt wurde die Bestrahlung mit einem Röntgentherapiegerät RT 200 der Firma Müller, Hamburg.

6. Zellzählung und Zellvolumenbestimmung.

Zur groben Orientierung des Gehaltes der Tumorzellen in 1 ml. des gesammelten Ascites für jeden Versuch, wurden die Zellen gezählt. Gebraucht wurden sterile Erythrocytenmischpipetten und zwei Zählkammern von Thoma-Zeiss.

Unmittelbar nach Sammlung des Ascites wurde ein Teil davon schnell bis zur Marke 0,5 aufgezogen. Anschliessend wurde zur Verdünnung und Färbung Türck'sche Lösung bis zur Marke 101 aufgezogen. (Verdünnung 1:200 wie bei der Erythrocytenzählung).

Jeweils wurden vier Kammern ganz durchgezählt und der arithmetische Mittelwert bestimmt. Mit dem Mittelwert wurde dann der Zellgehalt in 1 ml., wie bei der Erythrocytenzählung errechnet.

In jedem Versuch wurde eine kleine Probe des Ascites in ein Hämatokritröhrchen gefüllt und 10 Minuten zentrifugiert bei einer Tourenzahl von 3.500 Umdrehungen/Min. Das Zellvolumen wurde dann abgelesen.

Zellvolumen und Zellzahl wurden als letztes in jedem Versuch bestimmt.

7. Impfen der Versuchstiere.

In jedem Versuch wurden je Versuchsgruppe (Seite 5) in der Regel 25 Tiere beimpft. Ausnahmen stellten die Versuche 1 und 3 dar. Die Kontrolltiere der Versuchsgruppe A wurden als letzte in jedem Versuch beimpft.

Mit 0,25 ml 1:5 mit Ringerlösung verdünntem Ascites wurden sämtliche Versuchstiere intraperitoneal beimpft. Auf jedes Tier wurden demnach etwa 5 Mill. Tumorzellen verimpft. Für die Impfung wurden sterile Spritzen und Kanülen benutzt. Zur Prophylaxe septischer Erscheinungen erhielt jede Maus 25.000 E Penicillin (= 0,05ccm) intramuskulär in die Muskulatur des rechten Oberschenkels. Die Einstichstellen wurden vorher mit Jod desinfiziert.

8. Tierüberwachung.

Nach der Impfung kamen die Tiere wieder in ihre Glaskäfige zurück. Dabei musste man besonders darauf achten, daß die Trinkflaschen noch gut zu erreichen waren; denn geschwächte Tiere vermögen sich nicht mehr voll aufzurichten.

Die Anzahl der überlebenden Tiere wurde täglich notiert. Die Zahl der Tiere, bei denen der Ascites angegangen war, wurde gleichfalls notiert. Hier ist allerdings zu vermerken, dass es bei der lebenden Maus oft nicht möglich ist genau anzugeben, wann die Ascitesbildung mit Sicherheit einsetzt.

C. Ergebnisse.

Die vorliegenden Ergebnisse erstrecken sich über insgesamt 6 Versuche mit Ehrlichem Tumorascites.

Die in den einzelnen Versuchen verwandten Mischasciten unterschieden sich, wie Tabelle 1 zeigt, hinsichtlich Zell - volumen und Zellzahl nur unwesentlich.

Als Testreaktion diente die Absterbeordnung der beimpften Tiere, und zwar wurde für den Einzelversuch die Überlebensrate für jeden Tag, bis zum 30. Tag nach der Impfung zusammengestellt. Die Werte aus allen 6 Versuchen wurden schließlich ermittelt.

1. 8 Tage nach Verimpfung war bei den Tieren der Kontrolle (Versuchsgruppe A) der Ascites in allen Versuchen häufiger angegangen, als in den übrigen Versuchsgruppen. Wie aus Tabelle 2 zu ersehen ist, liegt in der Kontrolle in allen 6 Versuchen der Prozentsatz der Tiere mit deutlichem Ascites 8 Tage nach Beimpfung über 70%. Es folgten nach der Häufigkeit von Ascitesbildung 8 Tage nach Beimpfung die Tiere der Versuchsgruppe B, die mit unter Stickstoff bestrahltem Ascites beimpft worden waren, und schliesslich die mit unter Stickstoff bestrahltem und mit Sauerstoff nachbehandeltem Ascites beimpften Tiere der Gruppe D.

   Die Anzahl der Tiere mit Ascitesbildung 8 Tage nach Impfung waren am kleinsten in der Versuchsgruppe C. In dieser wurde Ascites verimpft, der unter Sauerstoff bestrahlt worden war. Nur in den Versuchen 3 und 5 liegt sie über 10%, stets jedoch unter 20%.

Tabelle 1

Zellvolumen und Zellzahl des verimpften Ascites in den Versuchen.

Versuch	Zellvolumen in % des gesamten Ascites - Volumens.	Zellzahl / ml.
1	9,5	106×10^6
2	10,5	104×10^6
3	25	90×10^6
4	20	96×10^6
5	26	206×10^6
6	34	106×10^6

2. Die Tabellen 3 bis 8 zeigen für die einzelnen Versuche die Überlebensrate bis zum 30. Tag nach der Impfung.

Es zeigt sich, dass die Tiere der Kontrollgruppe die geringste Überlebenschance haben. Es folgen die Tiere der Gruppen B., D. und C. 30 Tage nach Verimpfung überlebten beispielsweise bei der Kontrolle in den Versuchen 1 und 4 4%. In den Versuchen 2, 3 und 5 waren alle Tiere schon nach 18 bezw. 16 Tagen, und in Versuch 6 nach 15 Tagen gestorben.

In der Versuchsgruppe B überlebte in Versuch 1 kein Tier den 15. Tag nach der Impfung, in Versuch 3 kein Tier den 19. Tag nach Verimpfung und in Versuch 5 kein Tier den 20. Tag nach Verimpfung.

In Versuch 2 und 4 überlebten 4% bezw. 8% und in Versuch 6 1% der Tiere der Versuchsgruppe B den 30. Tag nach Verimpfung.

Der Unterschied in der Lebenserwartung der Tiere der Gruppe B, die mit Ascites beimpft wurden, welcher mit der Dosis 1000r unter Stickstoff bestrahlt worden war und der Kontrollgruppe, fällt also nicht besonders deutlich ins Gewicht.

Bei Sauerstoffnachbehandlung des Ascites überlebten in Versuch 1 12%, in den Versuchen 3 und 5 4% und in Versuch 4 8% 30 Tage nach der Impfung. In den Versuchen 2 und 6 überlebte kein Tier den 18. bezw. 22. Tag nach der Impfung.

Die Unterschiede der Versuchsgruppe D sind verglichen mit der Kontrolle etwas duetlicher ausgeprägt als bei der Versuchsgruppe B.

In der Versuchsgruppe C hingegen ist die Lebenserwartung deutlich im Vergleich zu den übrigen Gruppen erhöht. 30 Tage nach der Impfung überlebten in Versuch 1 8%
Versuch 2 28%
Versuch 3 16%
Versuch 4 72%
Versuch 5 32%
Versuch 6 72%

der beimpften Tiere.

Die Bestrahlung unter Sauerstoff hat also den Ascitestumor deutlich stärker geschädigt, als eine Bestrahlung mit der gleichen Dosis von 1000r unter Stickstoff.

Tabelle 2

Anzahl und Prozentsatz der Tiere, bei denen der Tumorascites 8 Tage nach der Impfung angegangen war.

Versuch	A Kontrolle			B 1000r unter Stickstoff			C 1000r unter Sauerstoff			D 1000r unter Stickstoff und nachbehandelt mit Sauerstoff		
	Gesamtzahl der beimpften Tiere	Ascites angegangen 8 Tage nach Impfung		Gesamtzahl der beimpften Tiere	Ascites angegangen 8 Tage nach Impfung		Gesamtzahl der beimpften Tiere	Ascites angegangen 8 Tage nach Impfung		Gesamtzahl der beimpften Tiere	Ascites angegangen 8 Tage nach Impfung	
		Gesamtzahl	%		Gesamtzahl	%		Gesamtzahl	%		Gesamtzahl	%
1	25	21	84	14	11	79	12	-	0	25	18	72
2	16	16	100	25	20	80	25	-	0	25	20	80
3	25	19	76	25	15	60	25	3	12	25	14	56
4	25	24	96	25	22	88	25	2	8	25	16	64
5	25	23	92	25	24	96	25	4	16	25	22	88
6	25	20	80	25	21	84	25	1	4	25	23	92

Tabelle 3

Anzahl der überlebenden Tumortiere in Versuch 1

Tag nach Impfung	Versuchsgruppe A Kontrolle		Versuchsgruppe B (1000r unter Stickstoff)		Versuchsgruppe C (1000r unter Sauerstoff)		Versuchsgruppe D (1000r unter Stickstoff und nachbehandelt mit Sauerstoff)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1	25		14		12		25	
2	25		14		13		25	
3	25		14		12		25	
4	25		13		12		25	
5	25		13		12		25	
6	25	100	13	100	12	100	25	100
7	25	100	13	100	12	100	24	96
8	24	96	13	100	12	100	24	96
9	24	96	12	92	12	100	23	92
10	24	96	11	85	12	100	22	88
11	24	96	11	85	12	100	22	88
12	24	96	11	85	11	92	22	88
13	21	84	6	46	11	92	17	68
14	17	68	5	38	11	92	14	56
15	11	44	0	0	10	83	12	48
16	8	32	0	0	9	75	10	40
17	5	20	0	0	8	67	6	24
18	3	12	0	0	7	48	6	24
19	3	12	0	0	7	58	6	24
20	2	8	0	0	6	50	4	16
21	2	8	0	0	6	50	4	16
22	2	8	0	0	6	50	4	16
23	2	8	0	0	6	50	3	12
24	2	8	0	0	5	42	3	12
25	2	8	0	0	5	42	3	12
26	2	8	0	0	5	42	3	12
27	1	4	0	0	3	25	3	12
28	1	4	0	0	2	17	3	12
29	1	4	0	0	1	8	3	12
30	1	4	0	0	1	8	3	12

Tabelle 4

Anzahl der überlebenden Tumortiere in Versuch 2.

Tag nach Impfung	Versuchsgruppe A Kontrolle		Versuchsgruppe B (1000r unter Stickstoff)		Versuchsgruppe C (1000r unter Sauerstoff)		Versuchsgruppe D (1000r unter Stickstoff und nachbehandelt mit Sauerstoff	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1	16		25		25		25	
2	16		25		25		25	
3	16		25		25		25	
4	16		25		25		25	
5	16		25		25		25	
6	16	100	25	100	25	100	25	100
7	16	100	25	100	25	100	25	100
8	16	100	25	100	25	100	25	100
9	16	100	25	100	25	100	25	100
10	15	94	25	100	25	100	25	100
11	13	81	24	96	25	100	24	96
12	13	81	23	92	23	92	23	92
13	9	56	22	88	23	92	23	92
14	5	31	16	64	23	92	14	56
15	2	13	12	48	22	88	9	36
16	1	6	8	32	22	88	5	20
17	1	6	6	24	22	88	2	8
18	0	0	4	16	21	84	0	0
19	0	0	3	12	21	84	0	0
20	0	0	2	8	21	84	0	0
21	0	0	2	8	16	64	0	0
22	0	0	2	8	16	64	0	0
23	0	0	2	8	10	40	0	0
24	0	0	1	4	10	40	0	0
25	0	0	1	4	10	40	0	0
26	0	0	1	4	10	40	0	0
27	0	0	1	4	10	40	0	0
28	0	0	1	4	7	28	0	0
29	0	0	1	4	7	28	0	0
30	0	0	1	4	7	28	0	0

Tabelle 5

Anzahl der überlebenden Tumortiere in Versuch 3.

Tag nach Impfung	Versuchsgruppe A Kontrolle		Versuchsgruppe B (1000r unter Stickstoff)		Versuchsgruppe C (1000r unter Sauerstoff)		Versuchsgruppe D (1000r unter Stickstoff und nachbehandelt mit Sauerstoff	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1	25		25		25		25	
2	25		24		25		24	
3	25		24		25		24	
4	25		24		25		24	
5	25		24		25		24	
6	25	100	24	100	25	100	24	100
7	22	88	22	92	21	84	20	83
8	16	64	15	63	19	76	19	79
9	14	56	11	46	14	56	17	71
10	8	32	10	42	12	48	15	63
11	8	32	3	13	10	40	14	58
12	6	24	2	8	8	32	12	50
13	6	24	2	8	8	32	12	50
14	1	4	2	8	8	32	12	50
15	1	4	2	8	8	32	10	42
16	0	0	2	8	7	28	9	38
17	0	0	2	8	7	28	8	33
18	0	0	1	4	6	24	7	29
19	0	0	0	0	6	24	7	29
20	0	0	0	0	6	24	7	29
21	0	0	0	0	5	20	3	13
22	0	0	0	0	5	20	2	8
23	0	0	0	0	5	20	1	4
24	0	0	0	0	5	20	1	4
25	0	0	0	0	5	20	1	4
26	0	0	0	0	5	20	1	4
27	0	0	0	0	5	20	1	4
28	0	0	0	0	5	20	1	4
29	0	0	0	0	4	16	1	4
30	0	0	0	0	4	16	1	4

Tabelle 6

Anzahl der überlebenden Tumortiere in Verusch 4.

Tag nach Impfung	Versuchsgruppe A Kontrolle		Versuchsgruppe B (1000r unter Stickstoff)		Veruschsgruppe C (1000r unter Sauerstoff)		Versuchsgruppe D (1000r unter Stickstoff und nachbehandelt mit Sauerstof	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1	25		25		25		25	
2	25		25		25		25	
3	25		25		25		25	
4	25		25		25		25	
5	25		25		25		25	
6	25	100	25	100	25	100	25	100
7	25	100	25	100	25	100	25	92
8	25	100	25	100	25	100	23	92
9	24	96	24	96	24	96	23	92
10	23	92	22	88	23	92	23	92
11	21	84	22	88	22	88	23	92
12	20	80	21	84	21	84	23	92
13	20	80	21	84	21	84	23	92
14	10	40	15	60	21	84	15	60
15	8	32	9	36	20	80	14	56
16	2	8	4	16	19	76	9	36
17	1	4	4	16	19	76	8	32
18	1	4	3	12	19	76	5	20
19	1	4	2	8	19	76	4	16
20	1	4	2	8	19	76	3	12
21	1	4	2	8	19	76	3	12
22	1	4	2	8	19	76	3	12
23	1	4	2	8	19	76	3	12
24	1	4	2	8	19	76	3	12
25	1	4	2	8	19	76	3	12
26	1	4	2	8	19	76	2	8
27	1	4	2	8	19	76	2	8
28	1	4	2	8	19	76	2	8
29	1	4	2	8	18	72	2	8
30	1	4	2	8	18	72	2	8

Tabelle 7

Anzahl der überlebenden Tumortiere in Versuch 5.

Tag nach Impfung	Versuchsgruppe A Kontrolle		Versuchsgruppe B (1000r unter Stickstoff)		Veruchsgruppe C (1000r unter Sauerstoff)		Veruchsgruppe D (1000r unter Stickstoff und nachbehandelt mit Sauerstoff)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1	25		25		25		25	
2	25		25		25		25	
3	25		25		25		25	
4	25		25		25		24	
5	25		25		25		24	
6	22	88	23	92	21	84	18	75
7	19	76	20	80	18	72	13	54
8	19	76	18	72	18	72	12	50
9	17	68	16	64	17	68	11	46
10	16	64	15	60	17	68	11	46
11	16	64	15	60	17	68	11	46
12	11	44	11	44	17	68	9	38
13	7	28	8	32	1 7	68	8	33
14	3	12	8	32	17	68	7	29
15	1	4	5	20	17	68	3	13
16	0	0	3	12	16	64	2	8
17	0	0	2	8	16	64	2	8
18	0	0	2	8	16	64	1	4
19	0	0	1	4	15	60	1	4
20	0	0	0	0	14	56	1	4
21	0	0	0	0	14	56	1	4
22	0	0	0	0	14	56	1	4
23	0	0	0	0	12	48	1	4
24	0	0	0	0	12	48	1	4
25	0	0	0	0	12	48	1	4
26	0	0	0	0	9	36	1	4
27	0	0	0	0	9	36	1	4
28	0	0	0	0	9	36	1	4
29	0	0	0	0	9	36	1	4
30	0	0	0	0	8	32	1	4

Tabelle 8

Anzahl der überlebenden Tumortiere in Versuch 6.

Tag nach Impfung	Versuchsgruppe A Kontrolle		Versuchsgruppe B (1000r unter Stickstoff)		Versuchsgruppe C (1000r unter Sauerstoff)		Versuchsgruppe D (1000r unter Stickstoff und nachbehandelt mit Sauerstoff	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1	25		25		25		25	
2	25		25		25		25	
3	25		25		25		25	
4	25		25		25		25	
5	25		25		25		25	
6	21	91	25	100	23	92	25	100
7	20	87	23	92	23	92	24	96
8	17	74	23	92	23	92	22	88
9	17	74	23	92	23	92	22	88
10	13	57	22	88	22	88	20	80
11	12	52	21	84	22	88	20	80
12	8	35	15	60	20	80	18	72
13	6	26	12	48	20	80	13	52
14	2	9	10	40	20	80	8	32
15	0	0	6	24	20	80	6	24
16	0	0	6	24	20	80	6	24
17	0	0	1	4	19	76	3	12
18	0	0	1	4	19	76	1	4
19	0	0	1	4	18	72	1	4
20	0	0	1	4	18	72	1	4
21	0	0	1	4	18	72	1	4
22	0	0	1	4	18	72	0	0
23	0	0	1	4	18	72	0	0
24	0	0	1	4	18	72	0	0
25	0	0	1	4	18	72	0	0
26	0	0	1	4	18	72	0	0
27	0	0	1	4	18	72	0	0
28	0	0	1	4	18	72	0	0
29	0	0	1	4	18	72	0	0
30	0	0	1	4	18	72	0	0

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der Versuche 1 bis 6 zusammengefasst. Die vor dem 5. Tag nach der Impfung gestrobenen Tiere wurden bei der Berechnung der Prozentsätze nicht berücksichtigt, so dass als Ausgangszahl die Anzahl der am 5. Tag nach der Beimpfung lebenden Tiere gewählt wurde. Es darf als sicher angenommen werden, dass die vor dem 5. Tag ve rstorbenen Tiere nicht an ihren Impftumoren, sondern aus anderen Ursachen verstarben.

In der Kontrolle überlebten 30 Tage nach Beimpfung von 139 Tieren 1, d.h. annähernd 1%. Dann folgten die Tiere der unter Stickstoff bestrahltem Ascites mit 3 Überlebenden von 138, d.h. 2%. Die höchste Überlebensrate zeigen die Tiere des unter Sauerstoff bestrahlten Ascites mit 56 Überlebenden von 137 Tieren, d.h. 41%.

Bei den mit Sauerstoff nachbehandelten Tieren überlebten 7 von 148, d.h. 5%, 30 Tage nach der Impfung.

Tabelle 9

Gesamtzahl der überlebenden Tumortiere der Verusche 1 bis 6.

Tag nach Impfung	Versuchsgruppe A Kontrolle		Versuchsgruppe B (1000r unter Stickstoff)		Versuchsgruppe C (1000r unter Sauerstoff)		Versuchsgruppe D (1000r unter Stickstoff und nachbehandelt mit Sauerstoff	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1	141		139		137		150	
2	141		138		137		149	
3	141		138		137		149	
4	139		138		137		148	
5	139	100	138	100	137	100	148	100
6	134	96	136	99	131	96	142	96
7	127	91	128	93	124	91	129	87
8	117	84	119	86	122	89	125	84
9	112	81	111	80	115	84	121	82
10	99	71	105	76	111	81	116	78
11	94	68	96	70	108	79	114	77
12	82	59	83	60	100	73	107	72
13	69	50	70	51	100	73	96	65
14	38	27	56	41	100	73	70	47
15	23	17	34	25	97	71	58	39
16	11	8	23	17	93	68	40	27
17	7	5	15	11	91	66	29	20
18	3	2	11	8	88	64	21	14
19	3	2	7	5	86	63	19	13
20	2	1	6	4	84	61	16	11
21	2	1	4	3	78	57	12	8
22	2	1	4	3	74	54	10	7
23	2	1	4	3	70	51	8	5
24	2	1	3	2	69	50	8	5
25	2	1	3	2	69	50	8	5
26	2	1	3	2	66	48	7	5
27	1	1	3	2	64	47	7	5
28	1	1	3	2	60	44	7	5
29	1	1	3	2	57	42	7	5
30	1	1	3	2	56	41	7	5

Die Abbildung 1 stellt die Verhältnisse nochmals anschaulich dar.

Die Überlebenskurve der Kontrolle (Versuchsgruppe A und der Stickstoff-Versuchsgruppe B) verlaufen annähernd gleich steil. Sie weisen die niedrigste Überlebensrate auf (1% bezw. 4% 20 Tage nach der Impfung).

Am flachsten verläuft die Überlebenskurve der Sauerstoff-Versuchsgruppe C, besonders nach dem 12. Tag nach der Impfung. In dieser Gruppe C befindet sich am 20. Tag nach der Impfung noch eine Überlebensrate von 61%.

Die Überlebenskurve für Sauerstoff-Nachbehandlung (Versuchsgruppe D) schliesst sich mehr den Überlebenskurven der Gruppen A und B an. Es ergab sich 20 Tage nac h der Impfung eine Überlebensrate von 11%. Vom 10. Tag an zeigt sich eine geringere, höhere Überlebensrate als die zwei ersten.

Die Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit der Versuchstiere in den Gruppen A bis D sind vor dem 14. Tag nach der Impfung statistisch nicht signifikant, wie sich z.B. aus den "Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen" von S. Koller (25) ablesen lässt.

Am 14. Tag nach der Impfung ergibt sich für die Versuchsgruppe C, bei welcher der Ascites in Sauerstoff-Atmosphäre röntgenbestrahlt worden war eine Überlebensrate von 73%, in der Versuchsgruppe B und D jedoch von 41% resp. 47% bei einem Gesamtumfang der 3 Versuchsgruppen zwischen 138 und 148 Tieren.

Wie man den "Koller'schen Tafeln" entnimmt, liegt die Differenz zwischen Gruppe B und D von 5% noch unter der Zufallsgrenze von 17%, die Differenzen zwischen Gruppe C und D von 27% jedoch weit oberhalb der Zufallsgrenze von 18%. Dies bedeutet aber, dass die Tiere der Versuchsgruppe C statistisch gesichert später starben, als die Tiere der beiden Versuchsgruppen B und D. Dieses Ergebnis ändert sich nicht, wenn eine ganz analoge Überlegung für den 15. bis 20. Tag nach der Impfung angestellt wird.

Bei noch längerer Beobachtungszeit vermindern sich die Unterschiede in der Anzahl der Überlebenden allmählich wieder.

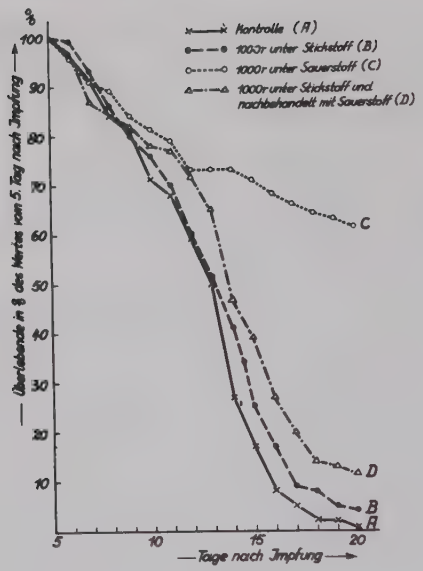

Abb. 1

Absterbeordnung von Mäusen, die mit etwa 5 Millionen Ehrlich-Ascites-Tumorzellen beimpft wurden.

Abscisse : Tage nach der Impfung.

Ordinate : Überlebende in % des Wertes vom 5. Tag nach Impfung.

D. Diskussion.

Das Ehrlich-Ascites-Karzinom bietet für strahlenbiologische Untersuchungen unter anderem den methodischen Vorteil, daß es bei intraperitonealem Wachstum eine homogene Tumorzellensuspension darstellt und daher für quantitative strahlenbiologische Untersuchungen besonders gut geeignet ist. Es ist daher nicht verwunderlich, dass an diesem Material bereits zahlreiche Untersuchungen durchgeführt wurden, zu denen auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in Beziehung gesetzt werden können.

Die hier gewählte Testreaktion ist die Änderung der Absterbeordnung von Tumor-Mäusen, welche mit unbestrahlten, bezw. mit röntgenbestrahlten Tumorzellen intraperitoneal beimpft worden waren. Dabei stellt sich heraus, dass eine unterschiedliche Strahlenschädigung des transplantierten Tumors unter den gewählten Versuchsbedingungen besonders deutlich am 14. Tag nach der Impfung und später zum Ausdruck kommt, und zwar in der veränderten Absterbeordnung der Tumortiere. Während vor dem 14. Tag nach der Impfung die Absterbekurven für die Kontrolltiere und für die mit gleichen Mengen bestrahlten Materials beimpften Tiere sehr ähnlich verlaufen, kommt es mit zunehmender Schädigung des Tumors zu einer Verzögerung des Tumortodes. Dies wird besonders deutlich beim Vergleich der Strahlenwirkung einer Röntgendosis von 1000r unter anaeroben Bedingungen (Bestrahlung des Tumors unter Stickstoff in vitro) und bei Sauerstoffsättigung (Bestrahlung des Tumors unter Sauerstoff in vitro.)

Die im 2. Fall erheblich stärkere Strahlenschädigung wirkt sich auf den Verlauf der Absterbekurve so aus, dass diese nach dem 14. Tag statistisch gesichert, oberhalb der Absterbekurve verläuft, die man bei Bestrahlung des Tumors unter anaeroben Bedingungen erhält. Die Tiere sterben also nach Bestrahlung des Transplantats unter Sauerstoff später als nach Bestrahlung unter Stickstoff. Bei genügend langer Beobachtung der Versuchstiere gleichen sich die Absterbekur -

von einander wieder mehr an, d.h., es kommt bei vielen Versuchstieren nach einer Tumordosis von 1000r nicht zu einer Strahlenaktivierung aller Tumorzellen, sondern, je nach der während der Bestrahlung herrschenden Sauerstoff-Spannung, nur zu einer mehr oder minder deutlichen Wachstumshemmung des Transplantats, die sich in einer mehr oder minder deutlichen Verspätung des Tumortodes der beimpften Tiere auswirkt.

Der hier deutlich zu beobachtende strahlenbiologische Sauerstoff-Effekt überrascht insofern wenig, als er am gleichen Material bei zahlreichen anderen Testreaktionen immer wieder beobachtet wird. Als Dosisreduktionsfaktor hat sich beispielsweise für Chromosomenaberrationen in Ehrlich Ascites-Tumorzellen ein Wert von etwa 3 ergeben (Conger et.al. (15)), wenn die Bestrahlung bei Sauerstoffsättigung statt in Stickstoff-Atmosphäre durchgeführt wird. In den vorliegenden Untersuchungen wurde nur eine einzige Dosis, nämlich die Dosis 1000r verwendet. Daher sind Rückschlüsse auf den genauen Wert des Dosisreduktionsfaktors aus den vorliegenden Versuchsdaten nicht möglich. Fest steht lediglich, dass die Sauerstoffsättigung des Ascites während der Bestrahlung des in einer Vitalitätsminderung der Tumorzellen zum Ausdruck kommenden Strahlenschaden statistisch gesichert verstärkt.

Auffallend ist, dass der Unterschied in der Lebenserwartung zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe jener Tiere nicht besonders deutlich wird, die mit Ascites beimpft wurden, der unter Stickstoff, d.h. also anaerob, mit der Testdosis 1000r bestrahlt worden war. Es mag dahingestellt bleiben, ob ein solcher Unterschied klarer in Erscheinung getreten wäre, wenn statt etwa 5 Mill. Zellen pro Tier wesentlich weniger Tumorzellen verimpft worden wären.

Unter den gewählten Versuchsbedingungen hat sich die Wirkung der Sauerstoff-Nachbehandlung des bestrahlten Ascites nur angedeutet feststellen lassen.

Aus den vorliegenden Daten lässt sich der Schluss ziehen, daß der Einfluss einer Sauerstoff-Nachbehandlung auf die Strahlen-

wirkung sicherlich weniger deutlich ist, als der direkte strahlenbiologische Sauerstoff-Effekt. Ein Anhalt für einen gegensinnigen Einfluss der Sauerstoff-Nachbehandlung verglichen mit dem direkten strahlenbiologischen Sauerstoff-Effekt, wie er bei der Glykolysehemmung im Dosierungsbereich 20 bis 30 kV des Ehrlich'schen Ascites-Tumors beobachtet worden ist (Dittrich (7)), ergibt sich aus den vorliegenden Versuchsdaten für den hier gewählten Dosisbereich und für die hier gewählte Testreaktion nicht. Die Versuchsergebnisse sprechen eher für einen gleichsinnigen Einfluss der Sauer - stoff-Nachbehandlung, wie er für Chromosomenaberaationen mit der Testdosis 200r gefunden wurde (Dittrich, Brockmann (7)).

Die hier gewählte Testreaktion, nämlich die Änderung der Absterbeordnung von Versuchstieren, die mit einer definierten Anzahl bestrahlter Tumorzellen beimpft wurden, stellt bei geeigneter Wahl der Testdosis und der Grösse des Transplantats eine einfache und empfindliche Methode dar, um Unterschiede des Milieus auf die Strahlenwirkung zu erkennen.

E. Zusammenfassung.

Als Testreaktion für die strahleninduzierte Vitalitätsminderung von Ehrlich'schen-Tumor-Ascites-Zellen wurde die Absterbeordnung von Mäusen gewählt, welche intraperitoneal mit 0,25 ml 1:5 verdünntem Tumorascites beimpft worden waren.

Die Röntgenbestrahlung des Ascites wurde bei + 2°C. in reinem Sauerstoff bei 1 at., oder in reinem Stickstoff bei 1 at. durchgeführt. Die Bestrahlungsdosis betrug 1000r.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Tumorascites bei + 2°C. unmittelbar nach der Bestrahlung während 10 Minuten mit reinem Sauerstoff nachbehandelt, bevor er verimpft wurde.

In jedem Versuch wurden als letzte Versuchsgruppe die Kontrolltiere mit nicht bestrahltem Ascites beimpft. Die im folgenden gemachten Zahlangaben beziehen sich jeweils auf eine Gesamtheit von etwa 140 Tieren je Versuchsgruppe.

Die Tiere der Kontrolle wiesen die niedrigste Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Dann folgten die Tiere der Stickstoff-Versuchsgruppe (Versuchsgruppe B) und dann die der Sauerstoffnachbehandlung (Versuchsgruppe D).

Die höchste Lebenserwartung ergab sich bei den Tieren, die mit Ascites beimpft worden waren, der sich während der Bestrahlung in reinem Sauerstoff befand (Versuchsgruppe C). 20 Tage nach der Impfung überlebten in der Kontrolle 1%, in der Stickstoffgruppe 4% bezw. 11% nach Sauerstoffnachbehandlung, in der Sauerstoffgruppe hingegen 61%.

Der Unterschied zwischen der Lebenserwartung beimpfter Tiere, bei denen das Tumortransplantat mit der Dosis 1000r in reiner Sauerstoff-Atmosphäre bestrahlt worden war (Versuchsgruppe C) und jener Tiere, die mit Tumorascites beimpft wurden der entweder nicht (Kontrollgruppe A) oder aber unter reinem Stick - stoff mit der Dosis 1000r (Versuchsgruppe B bezw.D) bestrahlt wurde, ist statistisch hoch signifikant, wenn ein Zeitraum zwischen 14 bis 20 Tagen nach der Impfung betrachtet wird. Bei

noch längerer Beobachtungszeit vermindern sich die Unterschiede in der Anzahl der Überlebenden wiederum. Die Unterschiede zwischen den 3 anderen Gruppen (A.,B. und D.) sind weniger deutlich.

Der Tumortod beimpfter Tiere ist als Folge einer Bestrahlung des Transplantats in Sauerstoff-Atmosphäre verglichen mit der Bestrahlung in Stickstoff-Atmosphäre deutlich verzögert, d.h. das Transplantat wird durch eine Röntgendosis von 1000r in Sausrstoff-Atmosphäre erheblich stärker geschädigt als in Stickstoff-Atmosphäre.

F. L i t e r a t u r n a c h w e i s.

1. Ahlstrom, C.G., Jonsson, N., Effect of sex hormones on Ehrlich mouse Ascites Cancer. Acta. Path. Microbio. Scand. 51 (Suppl. 144 : 167-8 1961)

2. Alberti, W., und Politzer, J. Arch. f. mikr. Anat. 100, 83 1923, Zitiert bei denselben. Strahlentherapie 21, 535 (1926). Das zweckmässige Interval bei mehrzeitiger Bestrahlung moligner Tumoren.

3. Bishop, D.W.,Cytological Medonstration of Chromosom Breaks soon after X.Irradiation. Genetics 27, 132 (1947)

4. Brodersen, H., Mitosegifte und ionisierende Strahöungen, Strahlentherapie 73, 196 (1943)

5. Chranova, A., Heilung überimpfter Karzinome bei Mäusen, Zeitschrift für Krebsforschung. B. 53, 208 (1942)

6. Darlington, C.D., Chromosome Chemistry and Gene Action. Nature London, 66, 149 (1942)

7. Dittrich, W., Die labile Phase der Strahlenwirkung. Strahlentherapie 112:86-91 (1960)

8. Dittrich, W., und Heinrich, H., Strahleninduktion pathalogischer Mitoseformen in Zellen veschiedener Linien des Ehrlich-Ascites-Karzinoms der Maus bei Sauerstoffatmung. Zeitschrift für Krebsforschung. 61, 38-44 (1956)

9. Dittrich, W., Stahlmann, H., Wachstumshemmung des Ehrlich-Karzinoms der Maus in vitro durch Röntgenbestrahlung unter verschie - denen Sauerstoffpartialdrucken. Naturwissenschaften 41,122(1954)

10. Fischer, A., und Buch-Andersen, E., Über das Wachstum von normalen und bösartigen Gewebszellen unter erhöhtem Sauerstoffdruck. Zeitschrift für Krebsforschung. B. 24, (1927)

11. Fischer-Wasels, B., und Büngeler, W., Die Sauerstoffaufnahme des Organismus bei Atmung verschiedener Gasgemische. Aus Fischer-Wasels, B., Die Gasbehandlung bösartiger Geschwulste. Verlag Bergmann, München (1930).

12. Fricke, H., Reduction of O_2 to H_2 O_2 by the Irradiation of its aqueous solution with X-Rays. J. chem. Phys. 2, 556, a, (1934)

13. Giles and Beatty, The Effect of X-Irradiation in Oxygen at normal and Positive Pressures on Chromosome Aberration Frequency in Tradescantia Mikrospores. Sciene 112, 643 (1950).

14. Goldfeder, A., Clarke, G.E., The Responce of neoplasmas to x-radiation in vivo at increased oxygen tension. Radiat. Res. 13:751-67, Na. (1960)

15. Gray, L.H., Conger, A.D., Ebert, M., Horsey, S., and Scott, O.C.A., The Concentration of Oxygen dissoleod in Tissure at the time of Irradiation as a Factor in Radiotherapie. Brit.Journal of Radiol. Vol. XXVI, Nr. 312, 638, (1953).

16. Guerin, M.M., Morgan, J.F., Eastablishment of the TA 3 and Ehrlich-Ascites-Tumors as permant cell strains in tussue culture. Cancer Res. 21:378:82 (1961)

17. Gudzent, F., Bilogische Versuche zur Steigerung der Strahlenwirkung. Strahlentherapie 11, 277 (1920)

18. Harbers, E., Radiation Effects on nuclear Ribonuclear acid of Ehrlich ascites tumor cells. Radiat. Res. 14:798-95 (1961)

19. Hodes, M.E., Warren, A.K., Palmer, C.G., Inhibition of Ehrlich ascites tumor growth by surface-Asciteve agents. Nature(London) 188:157-8, (1960)

20. Hollcroft, I.W., Lorenz, E., Matthews, M., Factors modifying the Effect of X-irradition on Regression of a transplanted Lymphosarcom, Journal of the National Cancer Institute, 12 (4), 751-764 (1952)

21. Ibsen, K.H., Coeel, Mc Keew, R.W., Some factors influencing respiration and glycolysis in Ehrlich ascites tumor cells. Cancer Res. 20:1399-407 (1960)

22. Jackson, P.W., Giuffre, N., Perman, D., Growth of Ehrlich ascites tumor cells in tissue culture. Canad. J. Biochem. 38:1377-8(1960)

23. Johnstone, R.M., Scholefield, P.G., Factors controlling the uptake and retention of methionine and ethionine by Ehrlich Ascites tumor carcinoma cells J. Bioch. 236:1419-24, (1961)

24. Jordan, P., Methods and Results of Radiobiology. Radiologica C, 3, 157 (1938)

25. Koller, S. Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. 2. Auflage, Dresden und Leipzig (1943)

26. Künkel, H.A., Höhne, G., und Maas, H., Der Einfluss von Cystein und Winterschlaf auf die Überlebensrate röntgenbestrahlter Siebenschläfer (Glis glis) Zeitschrift für Naturforschung 12 b, 3, 144-147, (1957)

27. Langendorff, H., Das Problem des Reaktionsvorganges bei der biologischen Strahlenwirkung. Strahlentherapie 88, 164, (1952)

28. Laskowski, W., Biophysik der Strahlenwirkung. Bundesgesundheitsblatt Nr. 17, 253, (1960)

29. Lea, Acions of Radiations on Living Cells, Cambridge, at the University Press (1946)

30. Limperos, G., Alteration of the Mortality of roentgen irradiated mice by chemical means, American. Journ. of Roentgenology 67, 810, (1952)

31. Lisco, H., Nischimura, E.T., Baserga, R., Kisieleski, W.E., Effect of titrated Thymidine on the growth of Ehrlich Ascites tumor in vivo, Lab. Invest. 10:435-43, (1961)

32. Maas, H., Künkel, H.A., (Biochemical changes in tumor cells after the action of roentgen rays, iodoacectic, hydrogen peroxide and ethylene iminobebenzoquinone) Int. J. Radiat. Biol. 2:269-79, (Germ.) (1960)

33. Mottram, J.C., On alteration Insensitivity of cells to wards Radiation preduced by Cold and Anaerobiosis. Brit. Journ. of Radiology. Bd. 8:32 (1935)

34. Müller, A., Über die Ursachen der Krebskrankheit und die eventuelle Möglichkeit der Krebsbekämpfung mit Sauerstoff-Akzeptoren. Wiener klin. Wochenschrift 50 J. 1614 (1937)

35. Munch-Petterson, A., Formation in vitro of deoxyadenosine triphosphate from deoxyadenosine in Ehrlich ascites cells, Biochem. Biophys. Res. Commun 3:392-6 (1960)

36. Ottensooser, F., Über die Schwankung der Virulenz von Mäuse-Impftumoren. Zeitschrift für Krebsforschung B. 30 (1930)

37. Pany, J., Zur Biochemie Strahlenbedingter Primärschäden oder Zelle. Wien klin. W.'schr. Bd. 72, 681 (1960)

38. Pallet, M., Brosson, J., (Contribution to the Stdy of Ehrlich's experimental mouse Cancer). J. Med. Lyon 42-677-702 (1961)

39. Plaine, H.L., und Glass, B., Cancer Research 12, 829 (1952)

40. Pugh, L.H., Solotorcsky, M., Comperative Effects of actinomycetes II.III. und IV. on several ascites tumors of mice. Ann. N.Y. Acad. Sc. 89:373-85 (1960).

41. Read, J., The Effect of ionizing Radiations on the Broad Bean Root (The Dependence of the X-Ray Sensitivity on Dissolved Oxygen) Brit. Journ. of Radiology XXV, 88-99-154-159 (1952)

42. Risse, O., X-Ray Photolysis of H_2 O_2. Z. Phys. Chem. A. 140, 133 (1929)

43. Ryan, R.F., Lochridge, H.L., Jackson, D.A., Effects of colchicine and nitrogen mustard on Ehrlich's ascites tumor in mice. Surg. Forum 11:47-49 (1960)

44. Saal, H.v., und Dalicho, W.A., Frühergebnisse der Röntgentherapie von Hauttumoren bei lokaler Sauerstoffzufuhr. Strahlentherapie 102, 1, 31 (1957)

45. Scriba, P., Schneider, S., Holzer, H., On the action of 2,5-(2-methoxyeth-oxy-) -3,6 bis ethylenimino- 1,4-benzo-quinone (Bayer A 139) on the glycolysis of Ascites tumor cells. Z. Krebsforschung 63:547-57 (1960)

46. Seaman, Tapley, N.D., Sanger, C., Jacox, H.W., Atkins, H.L. Combined high-pressure oxygenand radiation therapie in the treatment of human cancer Amer. J. Roentgenology 85:816)1961)

47. Sierung, The Effect of phosporousorganie compounds on ascites tumor in mice, Tohoku, J. Exp. Med. 72:104-5 (1960)

48. Skold, O., Uridine kinase from Ehrlich-Ascites-Tumors: purification and properties. J. biol. Chem. 235:3273-9 (1960)

49. Stender, H., und Hornykiewytsch, Der Einfluss der Sauerstoffspannung auf die Strahlenempfindlichkeit bei Ganzkörperbestrahlung. Strahlentherapie 96, 145 (1955)

50. Stephan, R., Über die Steigerung der Zellfunktion durch Röntgenenergie. Strahlentherapie 11, 517 (1920)

51. Tenehouse, A., Quastel, J.H., Amino acid accumulation in Ehrlich ascites carcinom celles. Cand. J. Bioch. 38:1311-26, (1960)

52. Thoday, J.M., und Read, J., Effect of oxygen on the frequence of chromosome aberrations produced by alpha rays. Nature 163, 133-134 (1949)

53. Tiedemann, H., Risse, H.H., (Onthe Formation of hydrogen peroxide in the Inhibition of glykolysis of ascites tumor cells by phenanartheronoquinone) Naturforschung (B) 16 B:120-6 Gebr. (Germ.) (1961).

54. Trowell, O.A., The Effect of Enviroment on the Radiosensitivity of Lymph Nodes cultured in vitro. Brit. Journ. of Radiology XXVI, 302 (1953)

55. Warburg, O., Über das Verhalten von Ascites Tumor Zellen zu Sauerstoff von höheren Drucken. Arch. Geschwulstforschung 6.7 (1953)

56. Zimmer, K.G., Ehrenberg, L., und Ehrenberg, A., Nachweis langlebiger magnetischer Zentren in bestrahlten biologischen Medien und deren Bedeutung für die Strahlenbiologie. (Stockholm) Sonderdruck (1957).

Die Versuche dieser Arbeit wurden an der Universitätsfrauenklinik Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. Dittrich danke ich für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Fräulein Anne Marie Rattmann, die als technische Assistentin bei der Ausführung der Versuche mitgewirkt hat, danke ich ebenfalls für ihre liebenswürdige Hilfeleistung.

G. L e b e n s l a u f .

Ich, Peter Kwadzo Ansah, wurde am 21. Oktober 1933 in Teteman/Ghana, geboren.

Von Januar 1939 bis Dezember 1947 besuchte ich die Volksschule in Teteman. Anschliessend ging ich in die St. Augustinés Oberschule in Cape Coast. Dort machte ich im Dezember 1951 meine Reifeprüfung.

Im November 1954 kam ich nach Deutschland um Medizin zu studieren.

Die ersten fünf Semester (Sommer-Semester 1955 bis Sommer-Semester 1957) bis zur ärztlichen Vorprüfung, studierte ich an der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.

Vom Winter-Semester 1957/58 bis Winter-Semester 1960/61 setzte ich mein Studium an der Universität in Hamburg fort, wo ich im Oktober 1961 die ärztliche Prüfung ablegte.

Druck: Photo Copie GmbH Hamburg 1